

WO 03/097578

PCT/EP03/04918

Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern

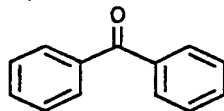
5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern.

- 10 Sonnenlicht, das an die Erdoberfläche gelangt, hat einen Anteil an UV-B- (280 bis 320 nm) und an UV-A-Strahlung (> 320 nm), welche sich direkt an den Bereich des sichtbaren Lichtes anschließen. Der Einfluß auf die menschliche Haut macht sich besonders bei der UV-B-Strahlung durch Sonnenbrand bemerkbar. Dementsprechend bietet die Industrie eine größere Zahl von Substanzen an, welche die UV-B-Strahlung absorbieren und damit den Sonnenbrand verhindern.

- 20 Dermatologische Untersuchungen haben gezeigt, daß auch die UV-A-Strahlung durchaus Hautschädigungen und Allergien hervorrufen kann, indem beispielsweise das Keratin oder Elastin geschädigt wird. Hierdurch werden Elastizität und Wasserspeichervermögen der Haut reduziert, d.h. die Haut wird weniger geschmeidig und neigt zur Faltenbildung. Die auffallend hohe Hautkrebshäufigkeit in Gegenden starker Sonneneinstrahlung zeigt, daß offenbar auch Schädigungen der Erbinformationen in den Zellen durch Sonnenlicht, speziell durch UV-A-Strahlung, hervorgerufen werden. All diese Erkenntnisse lassen daher die Entwicklung effizienter Filtersubstanzen für den UV-A- und UV-B-Bereich notwendig erscheinen.

- 30 Substanzen, die eine Benzophenonstruktur



35

- besitzen, zeichnen sich durch sehr gute Absorptionseigenschaften im UV-A-Bereich aus. Vertreter dieser Stoffklasse sind u.a. 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester. 40 Deren Verwendung als photostabile UV-Filter in kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen wird in DE-A-199 17 906 beschrieben.

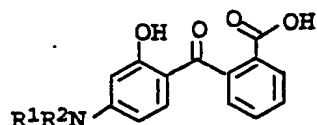
- 45 Gemäß DE-A-199 17 906 können die o.g. 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester durch direkte Acylierung der entsprechenden aminosubstituierten Phenole mit Phthalsäureanhy-

BEST AVAILABLE COPY

drid zu Ketosäuren und anschließende Veresterung hergestellt werden.

Bekannterweise liefert die Umsetzung aminosubstituierter Phenole mit Phthalsäureanhydrid als Nebenprodukte Rhodamine, die zu einer unerwünschten Verfärbung der gebildeten Ketosäuren führen.

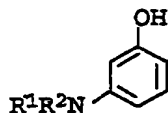
Zur Vermeidung/Verringerung der Rhodamin-Bildung beschreibt EP-B-0 511 019 ein Verfahren zur Herstellung einer Ketosäure der allgemeinen Formel



15

wobei R¹ und R² unabhängig Alkyl mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 4-8 Kohlenstoffatomen bedeuten, umfassend die Umsetzung eines m-Aminophenols der allgemeinen Formel

20



25

mit Phthalsäureanhydrid in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wobei das organische Lösungsmittel in einer Menge von 0,5 bis 3 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des m-Aminophenols vorhanden ist, mit der Wirkung, daß die erhaltene Ketosäure in dem Lösungsmittel abgeschieden wird, so daß die Reaktion in Aufschlämmung durchgeführt wird.

30

EP-A-0 853 079 beinhaltet ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der o.g. Ketosäuren durch Umsetzung eines m-Aminophenols mit Phthalsäure in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wobei das organische Lösungsmittel in einer Menge von weniger als 0,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des m-Aminophenols vorhanden ist.

35

Auch die nach den oben genannten Verfahren hergestellten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäurealkylester zeigen häufig noch eine unerwünschte Verfärbung und genügen somit nicht den hohen Qualitätsstandards, die von diesen Verbindungen für die Verwendung als UV-Filter in kosmetischen Zubereitungen gefordert werden.

40

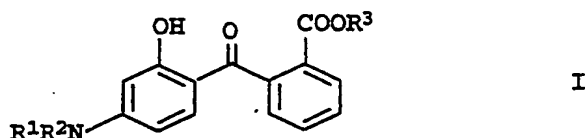
45

Es war daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern bereitzustellen, das einfach durchführbar ist und zu einem farblosen Produkt mit höher Reinheit führt.

5

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I,

10



15 in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ und R²

20 C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl;

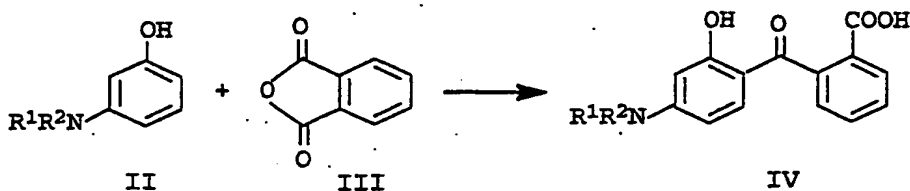
R³ C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl

durch

25

I. Umsetzung von 3-N,N-Dialkylaminophenol der Formel II, in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben, mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und

30



35

II. anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C₁-C₁₂-Alkohol oder einem cyclischen C₃-C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-C₁-C₁₂-alkylester der Formel I,

45



dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreinholt.

10

Als Alkylreste für R^1 und R^2 seien verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_6 -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,

15 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl genannt.

20

Besonders bevorzugte Alkylreste für R^1 und R^2 sind die in der obigen Gruppe genannten C_1 - C_4 -Alkylketten, ganz besonders bevorzugt die C_1 - C_3 -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl.

25

Als Cycloalkylreste seien für R^1 bis R^3 bevorzugt verzweigte oder unverzweigte C_3 - C_{10} -Cycloalkylketten wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, 1-Methylcyclopropyl, 1-Ethylcyclopropyl, 1-Propylcyclopropyl, 1-Butylcyclopropyl, 1-Pentylcyclopropyl, 1-Methyl-1-Butylcyclopropyl, 1,2-Dimethylcyclopropyl, 1-Methyl-2-Ethylcyclopropyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl genannt.

30

Die Cycloalkylreste können ggf. mit einem oder mehreren, z.B. 1 bis 3 Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy oder anderen Resten substituiert sein oder 1 bis 3 Heteroatome wie Schwefel, Stickstoff, dessen freie Valenzen durch Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl abgesättigt sein können oder Sauerstoff im Ring enthalten.

35

40

Als Alkylreste für R^3 seien verzweigte oder unverzweigte C_1 - C_{12} -Alkylketten wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl,

45

1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl,
3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethyl-
propyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl,
1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl, n-Octyl, n-Nonyl,
5 n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl genannt.

Besonders bevorzugte Alkylreste für R^3 sind die in der obigen
Gruppe genannten C_3 - C_8 -Alkylketten, ganz besonders bevorzugt die
 C_4 - C_8 -Alkylketten wie n-Butyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, n-He-
10 xyl, n-Heptyl, 2-Ethylhexyl und n-Octyl.

Die Acylierung im Verfahrensschritt I. erfolgt bevorzugt in
Gegenwart eines Lösungsmittels. Die hierfür verwendeten Lösungs-
mittel sind beispielsweise aromatische Kohlenwasserstoffe wie
15 Benzol, Toluol oder Xylol, aliphatische C_8 - C_{12} -Kohlenwasserstoffe
wie Octan, Isooctan oder Decan, Ether wie Diethylether, Dibutyle-
ther oder Tetrahydrofuran sowie chlorierte Kohlenwasserstoffe wie
Perchlorethylen oder Chlorbenzol. Besonders bevorzugt verwendete
Lösungsmittel sind Toluol und Xylol.

20 Die Menge an verwendetem Lösungsmittel wird in der Regel so ge-
wählt, dass die gebildete Ketosäure bereits während der Reaktion
auskristallisiert. In Abhängigkeit von der Kettenlänge der Sub-
stituenten R^1 und R^2 kann das organische Lösungsmittel in einer
Menge von 0,5 bis 5 Gew.-Teilen, bevorzugt von 1 bis 4,5 Gew.-
25 Teilen, besonders bevorzugt von 3,5 bis 4,5 Gew.-Teilen pro 1
Gew.-Teil des 3-N,N-Dialkylaminophenols eingesetzt werden. Aus
Gründen der Rührbarkeit des Reaktionsgemisches sollte bei
schlecht löslichen Ketosäuren die Menge an Lösungsmittel im Be-
reich von 3,5 bis 4,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des 3-N,N-Dial-
30 kylaminophenols liegen.

Es ist auch möglich, für die Acylierung ein Lösungsmittel in Men-
gen im Bereich von größer 3,5 Gew.-Teilen pro 1 Gew.-Teil des
3-N,N-Dialkylaminophenols durchzuführen, wobei es sich als vor-
35 teilhaft erwiesen hat, wenn man in diesem Fall einen Teil des
Lösungsmittels während der Reaktion wieder abdestilliert.

Die Reaktionstemperatur, bei der die Acylierung erfolgt, liegt in
der Regel im Bereich zwischen 50°C und 150°C, bevorzugt bei der
40 Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Das Molverhältnis der Reaktanten Phthalsäureanhydrid zu
3-N,N-Dialkylaminophenol liegt in der Regel im Bereich von 0,7 :
1 bis 2 : 1, bevorzugt im Bereich von 1 : 1 bis 1,5 : 1.

Nach Beendigung der Reaktion kann die gebildete Ketosäure [2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure] nach Abkühlung des Reaktionsgemisches auf Temperaturen im Bereich zwischen 0°C und 60°C, bevorzugt zwischen 10°C und 50°C, besonders bevorzugt
5 zwischen 30°C und 50°C abfiltriert, mit dem Lösungsmittel gewaschen und anschließend direkt und ohne Trocknung in die zweite Stufe (Veresterung) eingesetzt werden.

Die Veresterung der in Stufe I gebildeten 2-(4-N,N-Dialkyl-
10 amino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure IV erfolgt in an sich bekannter Weise (siehe dazu Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1986, 16. Auflage, Seite 400-408) mit dem entsprechenden C₁-C₁₂-Alkohol oder cyclischen C₃-C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators. Der verwendete Alkohol kann dabei
15 sowohl als Reagenz als auch Lösungsmittel fungieren. Zur Erhöhung der Ausbeute ist es vorteilhaft, wenn man das bei der Veresterung entstandene Reaktionswasser azeotrop abdestilliert.

Als saure Katalysatoren können z.B. HCl, H₂SO₄, HNO₃, Phosphorsäure, Sulfonsäuren wie Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure,
20 Methansulfonsäure oder Mischungen dieser Säuren, aber auch sulfonsäuregruppen-haltige Ionenaustauscher, wie z.B. Lewatit® S100 (Fa. Bayer) verwendet werden. Bevorzugte saure Katalysatoren sind HCl, H₂SO₄, Methansulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure.

25 Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung in der Verfahrensstufe II in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator erfolgt.

30 Nach Beendigung der Veresterung wird das Reaktionsgemisch neutralisiert und der Ester nach Abtrennung der wässrigen Phase isoliert.

35 Bei den im Verfahrensschritt III verwendeten Adsorbentien handelt es sich generell um feste Stoffe, die aufgrund ihrer großen Oberfläche befähigt sind, Verunreinigungen aus flüssigen Mischungen an ihrer Grenzfläche selektiv zu adsorbieren. Bevorzugt sind Adsorbentien, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aktivkohlen,
40 Aluminiumoxiden, Zeolithen und Kieselgelen. Besonders bevorzugte Adsorbentien sind Aktivkohlen und Kieselgele.

Von den Aluminiumoxiden können sowohl basische, neutrale oder auch saure Aluminiumoxide verwendet werden. Vorteilhafterweise
45 werden die sogenannten aktiven Aluminiumoxide verwendet, die bei-

spielsweise über thermisch nachbehandelte Aluminiumhydroxid-Gele oder durch Calcination aus α -Aluminiumhydroxid erhältlich sind.

Von den Zeolithen sind als Adsorbens insbesondere die synthetischen Zeolithe von Interesse. Einzelheiten über Zusammensetzung und Struktur dieser Zeolithe finden sich im CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0, Stichwort: Zeolithe, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur.

10 Die als Adsorbentien in Frage kommenden Kieselgele sind u.a. beschrieben im CD Römpp Chemie Lexikon - Version 1.0, Stichwort: Kieselgele, Stuttgart/New York: Georg Thieme Verlag 1995 und der darin zitierten Literatur. Bevorzugte Kieselgele sind Kieselgel 60 der Fa. Merck, Darmstadt und Silicagel 123 der Fa. Grace.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens ist die Aufreinigung des gebildeten Esters der Formel I durch Behandlung mit Aktivkohle. Dabei kann die Aktivkohle in Pulverform, Granulatform oder als zylindrisch geformte Teilchen eingesetzt werden. Vor-
20 teilhafterweise wird dabei die Aktivkohle in Granulatform (Korn-Aktivkohle) in Fest- oder Fließbettfiltern eingesetzt. Beispiele für bevorzugt verwendete Kohlen sind die Aktivkohlen CPG® LF, CAL® und APC® der Fa. Chemviron Carbon. Nähere Einzelheiten über Eigenschaften und Qualitäten der verwendeten Aktivkohlen finden
25 sich in Ullmann's Encyclopedia, Sixth Edition, 2000 Electronic Release, Chapter 5.

Im Falle der Aluminiumoxide, Zeolithe und Kieselgele ist es ebenfalls von Vorteil, wenn diese Adsorbentien als Festbett eingesetzt werden.
30

Die Menge an verwendetem Adsorbens liegt im Bereich von 0,001 bis 0,2 g, bevorzugt 0,05 bis 0,1 g, bezogen auf jeweils 1 g des aufzureinigenden Esters I.

35 Das erfindungsgemäße Verfahren ist auch dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I vor der Behandlung mit einem Adsorbens und/oder der Destillation aus der alkoholischen Lösung kristallisiert wird.
40

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich außerdem dadurch aus, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I weniger als 10 ppm, bevorzugt
45 weniger als 5 ppm, besonders bevorzugt weniger als 1 ppm Rhodamin enthält.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens unter Verwendung von Aktivkohle ist dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III

- 5 a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
- 10 b. diese Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C leitet,
- 15 c. den Ester nach Passieren des Korn-Aktivkohlebetts destillativ vom Lösungsmittel abtrennt.

Es ist auch möglich, dass man in der Verfahrensstufe III

- 20 a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
 - 25 b. in diese Lösung pulverförmiges Adsorbens, insbesondere pulverförmige Aktivkohle bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 40°C bis 80°C suspendiert und die Suspension 0,1 bis 6 Stunden, bevorzugt 1 bis 3 Stunden rührt,
 - 30 c. das Adsorbens, insbesondere die Aktivkohle abfiltriert und
 - d. den Ester bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis 40°C, bevorzugt im Bereich von 5°C bis 20°C aus der von der Aktivkohle abgetrennten Lösung kristallisiert, filtriert und anschließend trocknet.
- 35

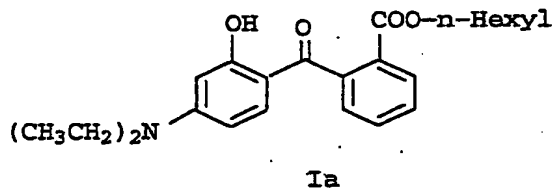
Als unpolare Lösungsmittel bezeichnet man im Rahmen der Erfindung solche Lösungsmittel mit niedriger Dielektrizitätskonstanten

- 40 ($\epsilon < 15$) und kleinem Dipolmoment ($\mu = 0$ bis 2). Beispiele sind u.a. Petrolether, Ligroin, n-Hexan, Cyclohexan, Heptan, Di-n-butylether, Xylol, Toluol und Benzol. Als bevorzugtes Lösungsmittel im Verfahrensschritt IIIa verwendet man Toluol, Hexan oder Cyclohexan, besonders bevorzugt Toluol oder Cyclohexan, ganz
- 45 besonders bevorzugt Toluol.

Es ist ferner möglich, dass man in der Verfahrensstufe III

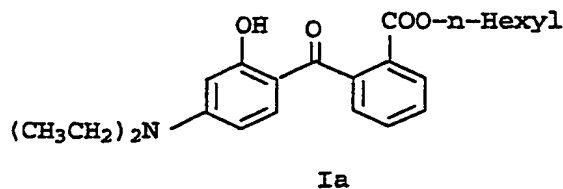
- a. den Ester in einem Alkohol, insbesondere in Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C löst,
- b. diese Lösung über ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C, bevorzugt im Bereich von 20°C bis 80°C, besonders bevorzugt im Bereich von 25°C bis 50°C leitet,
- c. den Ester nach Passieren des Kieselgelbetts destillativ vom Alkohol abtrennt.

15 Eine bevorzugte Ausführungsform des obigen, erfindungsgemäßen Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Benzoessäurealkylester um 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoessäure-n-hexylester der Formel Ia handelt.



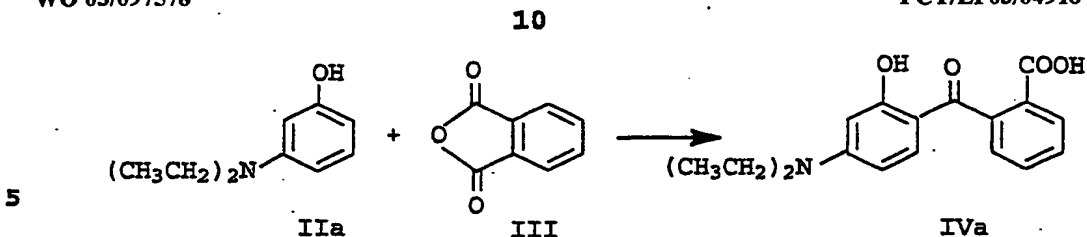
25 Vorteilhafterweise wird dieser Ester durch Behandlung mit einem Adsorbens, insbesondere mit Aktivkohle und anschließender Destillation aufgereinigt.

30 Eine ganz besonders bevorzugte Ausführungsform des Verfahrens betrifft die Herstellung des 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoessäure-n-hexylesters der Formel Ia

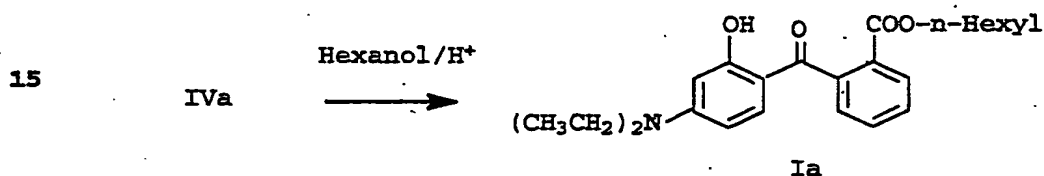


40 durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Diethylaminophenol der Formel IIa mit
- 45 Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoessäure der Formel IVa,



- 10 II. Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa in Hexanol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia



20 und Isolierung des n-Hexylesters Ia in kristalliner Form,

III.

- 25 a. Lösen des n-Hexylesters Ia in Toluol oder Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C,
- b. Dosierung dieser Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett oder ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C und,
- 30 c. Isolierung des n-Hexylesters durch destillative Abtrennung des Toluols und/oder Hexanols.

35 Die destillative Aufreinigung erfolgt in der Regel so, daß zunächst das Lösungsmittel beispielsweise über einen Fallfilm- oder Dünnschichtverdampfer unter Vakuum abgetrennt wird und der das Wertprodukt-enhaltende Rückstand anschließend über eine Kolonne destilliert wird.

40 Der so erhaltene farblose Ester kann nach der Destillation bevorzugt als Schmelze verpackt werden.

Die folgenden Beispiele sollen das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutern.

Beispiel 1

Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure

5

In einem 500 mL Vierhalskolben mit Teflonrührer, Thermometer und Rückflusskühler wurden unter Stickstoffatmosphäre 99 g (0,60 mol) 3-Diethylaminophenol 93,2 g (0,63 mol) Phthalsäureanhydrid und 460 ml Toluol eingefüllt und auf Rückflusstemperatur erwärmt.

- 10 Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurden innerhalb von 30 Minuten insgesamt 300 g Toluol abdestilliert und anschließend 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und abgesaugt. Der Filterkuchen wurde nacheinander mit 90 ml Toluol und zweimal mit je 90 ml Hexanol gewaschen. Die
- 15 hexanolfeuchte Säure konnte direkt in der zweiten Stufe eingesetzt werden. Ausbeute: 169 g (90 %) rosa gefärbte 2-(Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure.

Beispiel 2

20

Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester

- In einem 1 l Planschliffkolben mit Ankerrührer, Stickstoffeinleitung, Thermoelement und Wasserauskreiser wurden 313 g (1,0 mol) hexanolfeuchte 2-(4-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)-benzoesäure (ber. 100%) und 750 ml n-Hexanol vorgelegt, mit 53 g (519 mmol) 96%iger Schwefelsäure versetzt und auf eine Innentemperatur von 105-110°C erwärmt. Im Anschluss an die Aufwärmphase wurde das
- 30 gebildete Reaktionswasser innerhalb von 6-8 h bei einer Innentemperatur von 105-110°C und einem Druck von ca. 200 mbar azeotrop abdestilliert. Nach dem Abkühlen auf ca. 70°C wurde der Ansatz mit 830 ml Wasser versetzt und bei einer Temperatur von 52-58°C mit 25 %iger NaOH-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wurde ab-
- 35 getrennt und die organische Phase mit 500 ml Wasser extrahiert (Temperatur: 52-58°C). Die wässrige Phase wurde abgetrennt, die organische Phase auf 20°C abgekühlt und die Kristallisation des Esters abgewartet. Im Anschluss an eine 1 stündige Haltephase zur Reifung des in-situ erzeugten Impfmateri- als wurde mit 5 K/h auf 0-
- 40 bis 5°C abgekühlt, 2 h bei dieser Temperatur nachgerührt und abgesaugt. Der Filterkuchen wurde zweimal mit je 85 ml kaltem Hexanol gewaschen. Das hexanolfeuchte, rosa gefärbte Rohprodukt (407 g) wurde gut trockengesaugt und durch Adsorption an Aktivkohle gereinigt.

45

Beispiel 3

Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels Korn-Aktivkohle

5

200 g feuchter 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester, erhältlich nach Beispiel 2, wurden in 400 ml Toluol gelöst und bei 25°C über eine mit Aktivkohle CPG® LF der Fa. Chemvicon Carbon gefüllte Säule gegeben. Das farblose Eluat wurde mittels Fallfilmverdampfer eingengt und der ölige Rückstand in einer Destillationskolonne bei einem Druck von 100 mbar im Gegenstrom mit heißem Stickstoff auf < 10 ppm Toluol abgereichert. Anschließend wurde das Wertprodukt als Schmelze abgefüllt.

15 Beispiel 4

Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels pulverförmiger Aktivkohle

20 75 g 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester und 4 g Carbopal® PC 250 (Fa. Donau Carbon) wurden mit 190 ml Cyclohexan versetzt und 2 h lang bei 60°C gerührt. Anschließend wurde die Aktivkohle heiß abfiltriert und das Filtrat zur Kristallisation des Esters auf 10°C abgekühlt und 1 h gerührt.

25 Der auskristallisierte Ester wurde abfiltriert, mit kaltem Cyclohexan gewaschen und anschließend bei 35°C/200 bar getrocknet.

Beispiel 5

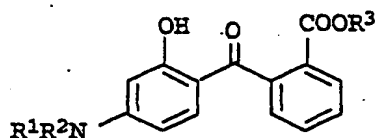
30 Aufreinigung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester mittels calciniertem Aluminiumoxid

200 g feuchter 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester, erhältlich nach Beispiel 2, wurden in 400 ml Hexanol gelöst und bei 25°C über eine mit calciniertem Aluminiumoxid (Calcined Aluminas® der Fa. Alcoa Inc.) gefüllte Säule gegeben. Das farblose Eluat wurde mittels Fallfilmverdampfer eingengt und der ölige Rückstand in einer Destillationskolonne bei einem Druck von 100 mbar im Gegenstrom mit heißem Stickstoff auf

40 < 10 ppm Toluol abgereichert. Anschließend wurde das Wertprodukt als Schmelze abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel I,



I

- in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

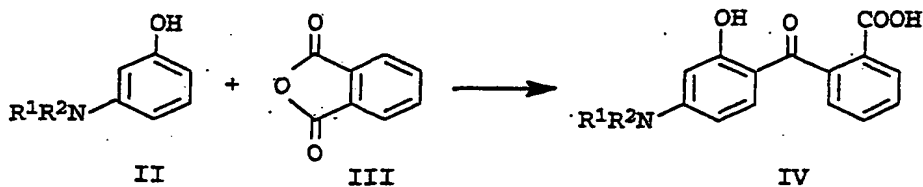
R¹ und R²

C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl

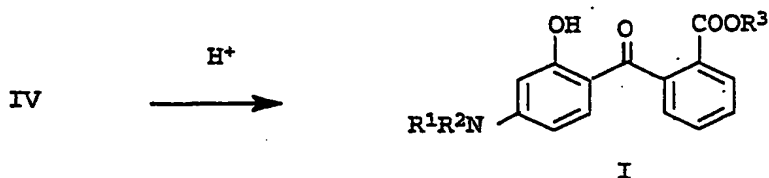
durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Dialkylaminophenol der Formel II, in der R¹ und R² die oben genannte Bedeutung haben, mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV und



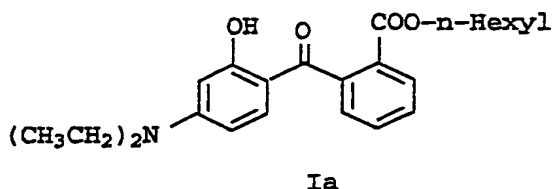
- II. anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IV mit einem C₁-C₁₂-Alkohol oder einem cyclischen C₃-C₁₀-Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I,

14

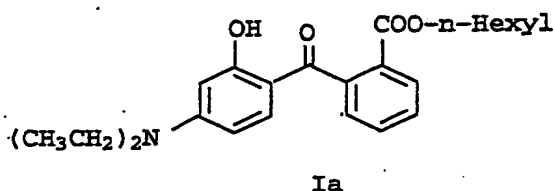


dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel I in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreingt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Adsorbens um Stoffe, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Aktivkohlen, Aluminiumoxiden, Zeolithen und Kieselgelen handelt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Veresterung in der Verfahrensstufe II in Gegenwart von Schwefelsäure als Katalysator erfolgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I vor der Behandlung mit einem Adsorbens und/oder der Destillation kristallisiert wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der gebildete 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel I weniger als 10 ppm Rhodamin enthält.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Benzoesäureester um 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia handelt

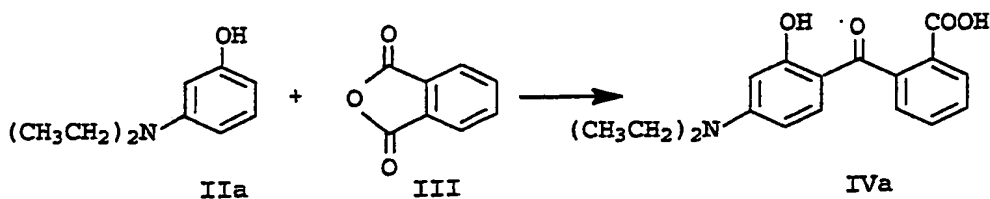


7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man in der Verfahrensstufe III als Adsorbens Aktivkohle oder Kieselgel verwendet.
- 5 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Verfahrensstufe III der Ester durch Behandlung mit Aktivkohle und anschließender Destillation aufgereinigt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man
- 10 in der Verfahrensstufe III
- a. den Ester in einem unpolaren Lösungsmittel bei einer Temperatur im Bereich von 10°C bis 100°C löst,
- 15 b. diese Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett bei einer Temperatur im Bereich von 20°C bis 100°C leitet,
- c. den Ester nach Passieren des Korn-Aktivkohlebetts destillativ vom Lösungsmittel abtrennt.
- 20 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel im Verfahrensschritt IIIa Cyclohexan oder Toluol verwendet.
- 25 11. Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia

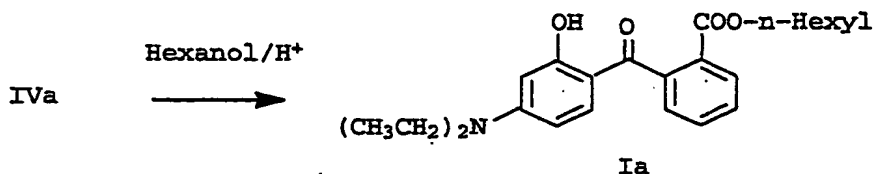


35 durch

- I. Umsetzung von 3-N,N-Diethylaminophenol der Formel IIa mit Phthalsäureanhydrid der Formel III zu 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa,
- 40



II. Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel IVa in Hexanol in Gegenwart von Schwefelsäure zum 2-(4-N,N-Diethylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure-n-hexylester der Formel Ia



und Isolierung des n-Hexylesters Ia in kristalliner Form,

III.

- Lösen des n-Hexylesters Ia in Toluol oder Hexanol bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C,
- Dosierung dieser Lösung über ein Korn-Aktivkohlebett oder ein Kieselgelbett bei einer Temperatur im Bereich von 25°C bis 50°C und
- anschließende Isolierung des n-Hexylesters durch destillative Abtrennung des Toluols und/oder Hexanols.



PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureestern der Formel (I), in der die Substituenten R^1 bis R^3 unabhängig voneinander die in der Beschreibung genannte Bedeutung haben, durch I Umsetzung von 3-N,N-Dialkylaminophenol der Formel (II) mit Phthalsäureanhydrid der Formel (III) zu 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel (IV) und anschließende Veresterung der in der I. Stufe gebildeten 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäure der Formel (IV) mit einem C_1 - C_{12} -Alkohol oder einem cyclischen C_3 - C_{10} -Alkohol in Gegenwart eines sauren Katalysators zum 2-(4-N,N-Dialkylamino-2-hydroxybenzoyl)benzoesäureester der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man den gebildeten Ester der Formel (I) in einer weiteren Verfahrensstufe III durch Behandlung mit einem Adsorbens und/oder durch Destillation aufreinigt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04918

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C227/38 C07C229/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 046 391 A (BASF AG) 25 October 2000 (2000-10-25) cited in the application examples 1,4	1-11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 350 (C-387), 26 November 1986 (1986-11-26) & JP 61 151158 A (TAOKA CHEM CO LTD), 9 July 1986 (1986-07-09) abstract	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 August 2003

Date of mailing of the international search report

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Fritz, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/04918

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1046391	A	25-10-2000	DE 19917906 A1	26-10-2000
			AU 2886900 A	26-10-2000
			CN 1273088 A	15-11-2000
			EP 1046391 A2	25-10-2000
			JP 2000319628 A	21-11-2000
			US 6409995 B1	25-06-2002
JP 61151158	A	09-07-1986	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 03/04918

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C227/38 C07C229/52

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 046 391 A (BASF AG) 25. Oktober 2000 (2000-10-25) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,4	1-11
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 010, no. 350 (C-387), 26. November 1986 (1986-11-26) & JP 61 151158 A (TAOKA CHEM CO LTD), 9. Juli 1986 (1986-07-09) Zusammenfassung	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

4. August 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

08/08/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Fritz, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04918

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 1046391	A	25-10-2000	DE	19917906 A1	26-10-2000
			AU	2886900 A	26-10-2000
			CN	1273088 A	15-11-2000
			EP	1046391 A2	25-10-2000
			JP	2000319628 A	21-11-2000
			US	6409995 B1	25-06-2002
JP 61151158	A	09-07-1986	KEINE		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.